

氏 名	渡邊 伸一郎
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第6024号
学位授与の日付	令和元年9月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Photoimmunotherapy for cancer-associated fibroblasts targeting fibroblast activation protein in human esophageal squamous cell carcinoma (食道扁平上皮癌におけるFibroblast activation proteinを標的とした癌関連線維芽細胞への光線免疫療法の開発)
論文審査委員	教授 岡田裕之 教授 柳井広之 准教授 片山博志

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

癌関連線維芽細胞 (Cancer associated fibroblasts: CAFs) は、腫瘍微小環境において癌の腫瘍形成、浸潤、転移など腫瘍悪性化の中心的な役割を果たすと考えられており、CAF s を標的とすることが新しい治療戦略になりうると考えられる。しかしながら、そのような治療の有効性はいまだ明らかになっていない。近年、光増感剤と細胞特異的な抗体を結合したものに近赤外光を照射する近赤外光免疫療法 (NIR-PIT) が新しい治療方法として紹介されている。本研究の目的は、fibroblast activated protein (FAP) に注目し CAF s を標的とした新しい NIR-PIT を開発することであり、in vitro および in vivo で NIR-PIT の評価を行っている。まず食道癌細胞は線維芽細胞を活性化させ、細胞質と細胞表面に FAP を強く発現させていることを確認し、それらに FAP-IR700 を抱合、それらに近赤外光を照射することで線維芽細胞に特異的な細胞死を誘導することができることが明らかとなった。CAF s に対するこの新しい治療は安全であり FAP の発現している CAF s を抑制する効果があることが示された。よって特異的なマーカーである FAP が発現している CAF s を標的にした PIT は将来的に癌微小環境において治療の選択肢の一つになりうることが示された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、腫瘍微小環境において癌の腫瘍形成、浸潤、転移など腫瘍悪性化の中心的役割を果たす癌関連線維芽細胞(cancer associated fibromatosis: CAFs)を標的とした新しい近赤外光免疫療法(NIR-PIT)を開発する目的で行われた。in vitro およびマウスを用いた in vivo の実験から食道癌細胞が fibroblast activated protein (FAP)を強く発現していることを証明し、次にそれらに FAP-IR700 を抱合し、近赤外光照射により線維芽細胞に特異的な細胞死が誘導されることを明らかにした。実験はそれぞれの課題を解決すべく順次的確に行われており、今回の研究で近赤外光免疫療法により FAP の発現している CAFs を抑制する効果が示された。最適な症例、投与経路、投与量等の解決すべき課題は残されているが、この治療法が将来的に癌微小環境に影響をおよぼす治療の選択肢の一つとなることを示した価値ある研究である。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。